

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 10310578
 PUBLICATION DATE : 24-11-98

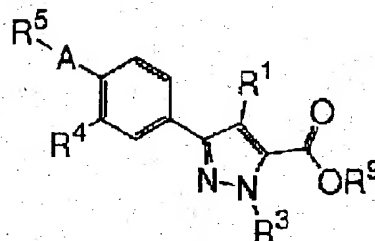
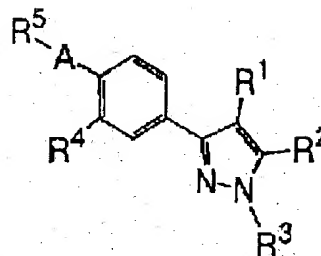
APPLICATION DATE : 10-11-97
 APPLICATION NUMBER : 09307618

APPLICANT : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD;

INVENTOR : NAKA YOICHI;

INT.CL. : C07D231/14 A61K 31/415 A61K 31/415
 C07D231/12 C07D231/16 C07D231/38
 C07D403/04 C07D413/04 // C07M
 7:00

TITLE : 3-PHENYLPYRAZOLE COMPOUND



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound, having inhibiting actions on a xanthine oxidase and useful as a therapeutic agent for hyperuricemia and gout and a therapeutic agent or a protecting agent for various diseases associated with disorders caused by the production of active oxygen.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [R¹ is H, a halogen, etc.; R² is carboxy, an alkoxy carbonyl, etc.; R³ is H or a (halo)alkyl; R⁴ is nitrile, nitro, etc.; A is oxygen, sulfur, SO or SO₂; R⁵ is H, an alkyl, etc.], e.g. 3-(4-isobutoxy-3-nitrophenyl)pyrazole-5-carboxylic acid. The compound represented by formula I is obtained by reacting a compound represented by formula II (R⁹ is an alkyl) with an alkali such as sodium hydroxide or an acid such as hydrochloric acid or sulfuric acid in an inert solvent (ethanol, tetrahydrofuran, water, acetone, dimethylformamide, etc.) at ambient temperature to the refluxing temperature of the solvent for 1-24 hr.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-310578

(43) 公開日 平成10年(1998)11月24日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 D 231/14

C 0 7 D 231/14

A 6 1 K 31/415

ADM

A 6 1 K 31/415

ADM

A E D

A E D

C 0 7 D 231/12

C 0 7 D 231/12

B

231/16

231/16

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-307618

(71) 出願人 000006725

(22) 出願日 平成9年(1997)11月10日

吉富製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(31) 優先権主張番号 特願平8-301508

(72) 発明者 森本 浩司

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

(32) 優先日 平8(1996)11月13日

富製薬株式会社創薬第二研究所内

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(72) 発明者 石淵 正剛

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

(31) 優先権主張番号 特願平9-56583

富製薬株式会社創薬第二研究所内

(32) 優先日 平9(1997)3月11日

(72) 発明者 福成 篤

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

富製薬株式会社開発研究所内

(74) 代理人 弁理士 高宮城 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-フェニルピラゾール化合物

(57) 【要約】

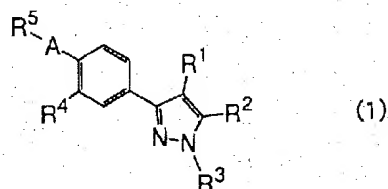
【課題】 キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有し、高尿酸血症および痛風などの疾患の治療薬として有用な化合物を提供することを目的とする。

【解決手段】 3-(4-イソプロトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸などの3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物が上記目的に合致する化合物として見出された。

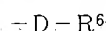
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

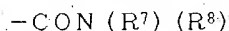
【化1】



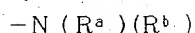
〔式中、 R^1 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロソ、アルキル、アルコキシまたはアルキルアミノを示す。 R^2 はカルボキシ、アルコシカルボニル、ホルミル、ヒドロキシメチル、テトラゾリルまたはオキサジアゾリルを示す。 R^3 は水素、アルキルまたはハロアルキルを示す。 R^4 はニトリル、ニトロ、アシル、カルバモイル、カルボキシまたはアルコシカルボニルを示す。 A は酸素原子、硫黄原子、 SO または SO_2 を示す。 R^5 は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニルまたは式



〔式中、 D はアルキレンを示す。 R^6 はシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシアルコキシ、ハロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいヘテロアリール、式



〔式中、 R^7 、 R^8 はそれぞれ同一または異なって水素、アルキルを示すか、または R^7 、 R^8 は結合して隣接する窒素原子とともに環状アミンを形成し、環中に酸素原子が含まれてもよい。〕により表される基、または式



〔式中、 R^a 、 R^b はそれぞれ同一または異なって水素またはアルキルを示すか、または R^a 、 R^b は結合して隣接する窒素原子とともに環状アミンを形成し、環中に酸素原子が含まれてもよい。〕により表される基を示す。〕により表される3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

【請求項2】 R^1 が水素、ハロゲン、ヒドロキシまたはアミノである請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

【請求項3】 R^1 がアミノである請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

化合物。

【請求項4】 R^2 がカルボキシまたはアルコシカルボニルである請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

【請求項5】 R^2 がカルボキシである請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

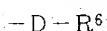
【請求項6】 R^3 がアルキルである請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

【請求項7】 R^4 がニトリルまたはニトロである請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

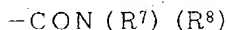
【請求項8】 A が酸素原子である請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

【請求項9】 R^5 がアルキルである請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

【請求項10】 R^1 が水素、ハロゲンまたはアミノを示し、 R^2 がカルボキシまたはアルコシカルボニルを示し、 R^3 が水素またはアルキルを示し、 R^4 がニトリルまたはニトロを示し、 A が酸素原子を示し、 R^5 がアルキルまたは式



〔式中、 D はアルキレンを示し、 R^6 はシクロアルキル、アルコキシまたは式



〔式中、 R^7 、 R^8 はそれぞれアルキルを示す。〕により表される基を示す。〕により表される基であることを特徴とする請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

【請求項11】 3-(4-イソプロトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸、3-(4-イソプロトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル、

3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 4-クロロ-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(4-ブトキシ-3-シアノフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-シアノ-4-イソプロポキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-シアノ-4-シクロヘキシルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-シアノ-4-プロポキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-シアノ-4-(3-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(4-ブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(4-イソプロポキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(4-(3-メチルブトキシ)-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-シアノ-4-(N,N-ジメチルカルバモイルメトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 4-クロロ-3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 4-クロロ-3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、
 4-アミノ-3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、および
 4-アミノ-3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸から選ばれる請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物。

【請求項12】 請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

【請求項13】 請求項1記載の3-フェニルピラゾール

ル化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物からなる医薬。

【請求項14】 請求項1記載の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物からなるキサントキシダーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はキサントキシダーゼ阻害作用を有し、高尿酸血症および痛風の治療薬、および活性酸素の発生に起因する障害に伴う種々の疾患の治療薬または防御薬として使用しうる新規な3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】キサントキシダーゼ阻害剤について、たとえば以下のような特許出願が公開されている。特開昭57-85379号にはキサントキシダーゼ阻害作用を有する3-フェニルイソチアゾール誘導体が開示され、国際特許出願公開WO92/09279号にはキサントキシダーゼ阻害作用を有する2-フェニルチアゾール誘導体が開示され、特開平6-211815号にはキサントキシダーゼ阻害作用を有する3-フェニルイソチアゾール誘導体および3-フェニルイソキサゾール誘導体が開示されているが、それらの母核部位における複素環が相違している。特開昭59-95272号にはキサントキシダーゼ阻害作用を有する1-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸などの3-フェニルピラゾール誘導体が開示されているが、その活性は強いものではなく、本発明の化合物とは3位フェニル基においてその構造が相違しており、我々の見出した2つの置換基をフェニル基上に有する3-フェニルピラゾール誘導体に関する記述は見られない。また3-フェニルピラゾールカルボン酸誘導体は特開昭52-87168号、および国際特許出願公開WO96/01254号に記載されているが、キサントキシダーゼ阻害作用、高尿酸血症及び痛風治療薬としての記載はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】高尿酸血症およびこの結果起こる痛風（急性関節炎）は中年男性に好発する疾患であるが、近年食生活の変化に伴い高齢者、若年者にも同様の増加傾向があるといわれている。高尿酸血症の治療薬には、尿酸排泄剤と尿酸合成阻害剤の2種類があり、高尿酸血症の病態により適宜選択される。尿酸排泄

剤としては、ベンズブロマロン、プロベネシッド、スルフィンピラゾンが使用されており、尿酸合成阻害剤として治療に用いられているのはアロプリノールのみである。このアロプリノールはヒポキサンチンのアナログでキサンチンオキシダーゼを阻害することにより尿酸の産生を抑制し、血中の尿酸値を低下させる。しかしながら、アロプリノールは皮疹、じん麻疹などの過敏症状、腎および肝障害などの副作用を起こすことが知られている。特に過敏症状においては、アロプリノールの代謝物であるオキシプリノールなどが原因であるとの報告もあり〔ザ・アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン、第76巻、47頁（1984）〕、ヒポキサンチン類似の構造を有さない化合物であれば副作用を回避できる可能性があると考えられる。これらのことから、ヒポキサンチン類似ではない新規な構造を有し、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を示す化合物は、副作用の少ない高尿酸血症および痛風の治療薬として期待できる。本発明は、強いキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有し、従来の化合物と比べて副作用の少ない高尿酸血症および痛風の治療薬を提供することを目的とする。ところで、活性酸素の発生は多くの病態、すなわち各種の虚血灌流障害、炎症性疾患、糖尿病、ガン、動脈硬化、神経疾患などとの関わりが指摘されている。したがって、活性酸素の発生を抑制する物質はこれら病態の治療または予防に有用であると考えられる。一方、キサンチンオキシダーゼは活性酸素の発生に関与する酵素として注目されていることから、キサンチンオキシダーゼの阻害剤は活性酸素の発生を抑制する物質として期待される。そこで、特に虚血灌流による活性酸素の発生に起因する臓器障害に対する抑制効果について、キサンチンオキシダーゼ阻害剤であって高尿酸血症、痛風の治療薬として用いられているアロプリノールや、特開平3-157385号公報記載のキサンチンオキシダーゼ阻害剤の効果が検討されている。しかしながら、虚血灌流障害の動物モデルを用いた結果では有効であるというものと、必ずしも有効ではないというものがあって未だ一定の結論が得られていない。また、現在のところ活性酸素の発生を抑制する物質の実用化には至っていない。

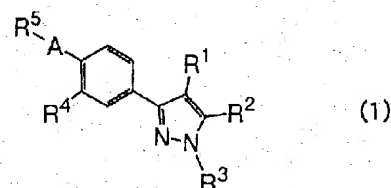
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者等は高尿酸血症および痛風の治療薬、あるいは活性酸素の発生に起因する各種臓器障害の治療薬または防御薬を開発することを目的として鋭意検討を行った結果、フェニル基上の3位にシアノ基またはニトロ基等を、4位にエーテル結合等を有する置換基を導入した3, 4位における2置換フェニル誘導体とすることで、キサンチンオキシダーゼ阻害活性が大幅に増強することを見出した。その結果、下記的一般式(1)により表される3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるア

ルコール残基とエステル結合した化合物が強いキサンチンオキシダーゼに対し、選択的に強い阻害作用を有し、しかも *in vivo* 試験において強力かつ持続的な血中尿酸値低下作用を有することから、高尿酸血症およびこの結果起こる痛風に対して効果を示す有用な薬物であること、また、ヒポキサンチン類似である従来の高尿酸血症および痛風治療薬を投与した場合に見られる、皮疹、じん麻疹などの過敏症状、腎および肝障害といった副作用が軽減された安全性の高い高尿酸血症および痛風治療薬になり得ること、および活性酸素の発生に起因する各種臓器障害の治療薬または防御薬になり得ることを見出して本発明の完成に至った。

【0005】本発明は、一般式(1)

【化2】



〔式中、R¹ は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシまたはアルキルアミノを示す。R² はカルボキシ、アルコシカルボニル、ホルミル、ヒドロキシメチル、テトラゾリルまたはオキサジアゾリルを示す。R³ は水素、アルキルまたはハロアルキルを示す。R⁴ はニトリル、ニトロ、アシル、カルバモイル、カルボキシまたはアルコシカルボニルを示す。Aは酸素原子、硫黄原子、SOまたはSO₂を示す。R⁵ は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニルまたは式 -D-R⁶

(式中、Dはアルキレンを示す。R⁶ はシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシアルコキシ、ハロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、置換基を有してもよいアリアル、置換基を有してもよいヘテロアリアル、式 -CON(R⁷)(R⁸)

(式中、R⁷、R⁸ はそれぞれ同一または異なって水素、アルキルを示すか、またはR⁷、R⁸ は結合して隣接する窒素原子とともに環状アミンを形成し、環中に酸素原子が含まれてもよい。)により表される基、または式

-N(R^a)(R^b)

(式中、R^a、R^b はそれぞれ同一または異なって水素またはアルキルを示すか、またはR^a、R^b は結合して隣接する窒素原子とともに環状アミンを形成し、環中に酸素原子が含まれてもよい。)により表される基を示す。)により表される基を示す。〕により表される3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で

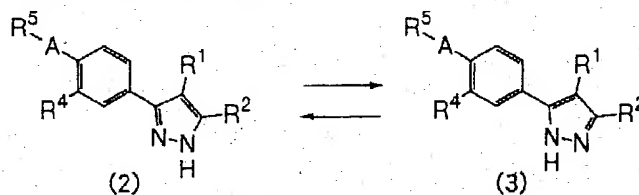
加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物に関する。

【0006】また、本発明は一般式(1)の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボキシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物と製薬上許容しうる担体からなる医薬組成物、ならびに一般式(1)の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体もしくはその医薬上許容しうる塩、またはカルボ

キシ基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物からなる医薬およびキサンチンオキシダーゼ阻害剤も提供する。

【0007】なお、一般式(1)においてR³が水素であるとき、一般式(2)と一般式(3)の互変異性体が存在しうるが、一般式(3)の互変異性体も本発明の範囲に含まれていることは明らかである。

【化3】



【0008】

【発明の実施の形態】上記一般式(1)に関し、R¹におけるハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルペンチル、ヘキシル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの炭素数1~18のアルキルを示し、炭素数1~2のアルキルが好ましい。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、3-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数1~18のアルコキシを示し、炭素数1~2のアルコキシが好ましい。アルキルアミノとは炭素数1~4のアルキルでモノまたはジ置換されたアルキルアミノを示し、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノなどが挙げられる。R²におけるアルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどのアルコキシ部が炭素数1~4であるアルコキシカルボニルを示す。テトラゾリルとは5-テトラゾリルを示す。またオキサゾリルとは4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル、5-オキソ-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルなどを示す。

【0009】R³におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルペンチル、ヘキシル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどなどの炭素数1~18のアル

キルを示し、炭素数1~2個のアルキルが好ましい。ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、1, 3-ジフルオロ-2-プロピル、4-フルオロブチルなどの炭素数1~4のハロアルキルを示す。R⁴におけるアシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、オクタノイルなどの炭素数2~8のアルカノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどのシクロアルキルカルボニル、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどのアロイル、およびニコチノイル、テノイル、フロイルなどのヘテロアリールカルボニルなどを示す。アルコキシカルボニルとしてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどのアルコキシ部が炭素数1~4であるアルコキシカルボニルを示す。

【0010】R⁵におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルペンチル、ヘキシル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの炭素数1~18のアルキルを示し、炭素数1~8個のアルキルが好ましい。ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、1, 3-ジフルオロ-2-プロピル、4-フルオロブチルなどの炭素数1~4のハロアルキルを示す。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~7のシクロアルキルを示す。アルケニルとはビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル、4-メチル-3-ペンテニルなどの炭素数2~8のアルケニルを示す。

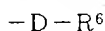
アルキニルとはプロパギル、2-ブチニル、5-ペンチニルなどの炭素数2~5のアルキニルを示す。Dにおけるアルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、オクタメチレンなどの炭素数1~8のアルキレン、および炭素数1~4のアルキルがモノまたはジ置換した炭素数1~4のアルキレン、たとえばメチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどを示す。

【0011】 R^6 におけるシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~7のものを示す。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、3-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数1~18のアルコキシを示し、炭素数1~2個のアルコキシが好ましい。アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどのアルコキシ部が炭素数1~4であるアルコキシカルボニルを示す。アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、オクタノイルなどの炭素数2~8のアルカノイル、シクロヘキシルカルボニルなどのシクロアルキルカルボニル、ベンズイル、トルオイル、ナフトイルなどのアロイル、およびニコチノイル、テノイル、フロイルなどのヘテロアリールカルボニルなどを示す。ハロアルコキシとは2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、1, 3-ジフルオロ-2-プロピル、4-フルオロブトキシなどを示す。アシルオキシとはアセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシなどを示す。アルコキシアルコキシとは2-メトキシエトキシ、2-エトキシエトキシ、2-プロポキシエトキシ、2-イソプロポキシエトキシ、2-ブトキシエトキシ、2-イソブトキシエトキシ、2-第2級ブトキシエトキシ、第3級ブトキシエトキシ、2-ペンチルオキシエトキシ、2-イソペンチルオキシエトキシ、2-ネオペンチルオキシエトキシなどを示す。アリールとはフェニル、ナフチルなどを示す。ヘテロアリ

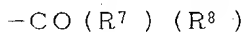
ールとはピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニルなどを示す。アリール、ヘテロアリールの置換基とは、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1~4のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数1~8のアルコキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノなどの炭素数1~4のアルキルでモノまたはジ置換されたアルキルアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノなどを示す。

【0012】 R^7 、 R^8 および R^a 、 R^b におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルペンチル、ヘキシル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの炭素数1~18のアルキルを示し、炭素数1~2個のアルキルが好ましい。 R^7 、 R^8 あるいは R^a 、 R^b が結合して隣接する窒素原子とともに形成する環状アミンとは、環中にさらに窒素原子あるいは酸素原子が含まれていてもよく、たとえばアジリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-エチル-1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、5-メチル-1-ホモピペラジニル、5-エチル-1-ホモピペラジニルなどを示す。

【0013】 R^1 としては水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノが好ましく、特にアミノがよい。 R^2 としてはカルボキシ、アルコキシカルボニルが好ましく、特にカルボキシがよい。 R^3 としては水素が好ましい。 R^4 としてはニトリル、ニトロまたはアシルが好ましく、特にニトリルまたはニトロがよい。Aとしては酸素原子、硫黄原子が好ましく、特に酸素原子がよい。 R^5 としては炭素数1~8のアルキルまたは式



(式中、Dは炭素数1~4のアルキレンを示し、 R^6 はシクロアルキル、アルコキシまたは式



(式中、 R^7 、 R^8 はそれぞれアルキルを示す。)により表される基を示す。)により表される基が好ましい。

【0014】一般式(1)の好ましい化合物としては、3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸、3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル、3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、4-クロロ-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)

ル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(3-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(4-ブトキシ-3-シアノフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(3-シアノ-4-イソプロボキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(3-シアノ-4-シクロヘキシルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(3-シアノ-4-プロボキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(3-シアノ-4-(3-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(4-ブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(4-イソプロボキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(4-(3-メチルブトキシ)-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(3-シアノ-4-(N,N-ジメチルカルバモイルメトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、4-クロロ-3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、4-クロロ-3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、4-アミノ-3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸、および4-アミノ-3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸から選ばれる化合物またはその医薬上許容しうる塩が挙げられる。

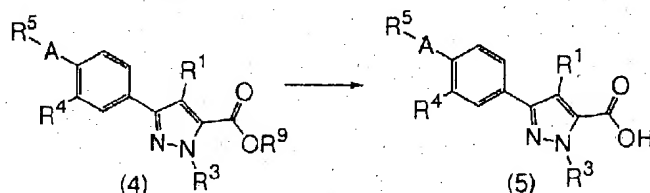
【0015】一般式(1)の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン

酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられ、またR²がカルボキシである場合、カルボキシ基における金属(ナトリウム、カリウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛など)、有機塩基(ジエタノールアミン、エチレンジアミンなど)との塩も含まれる。カルボキシ基が、生体内で加水分解されるアルコール残基とエステル結合した化合物とは、後述の一般式(49)により表される化合物を示し、たとえばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチルなどのアルカノイルオキシアルキルエステル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-エトキシカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステルなどのアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、フタリジル、ジメトキシフタリジルなどのエステル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、N-メチルカルバモイルメチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチル、N,N-ジエチルカルバモイルメチルなどのカルバモイルアルキルエステル、メトキシメチル、メトキシエチルなどのアルコキシアルキルエステルまたは5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチルエステルなどを挙げることができる。一般式(1)の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物(1/2水和物、1水和物、2水和物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(1)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

【0016】一般式(1)の化合物および一般式(1)に含まれる本発明化合物は以下に示す方法によって合成することができる。なお、下記反応式における各記号は特に示さないかぎり前記と同義である。

【0017】方法(1)

【化4】

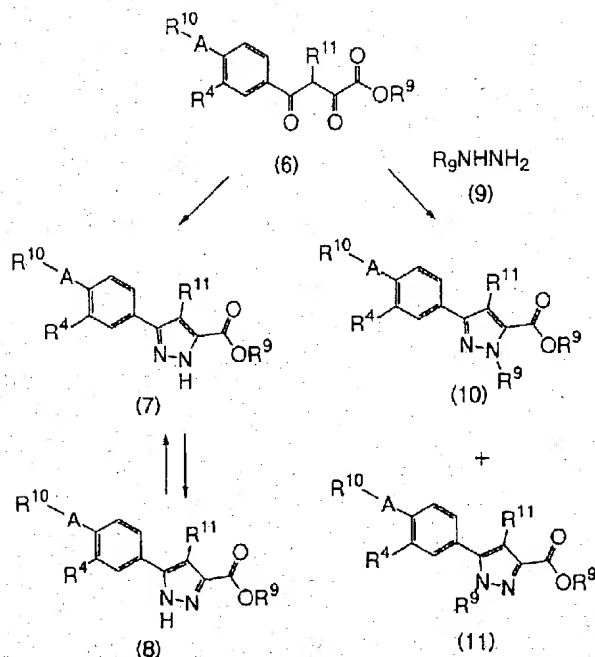


一般式(4)(式中、R⁹はアルキルを示す。)の化合物を不活性溶媒(エタノール、テトラヒドロフラン、水、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウムなど)

または酸(塩酸、硫酸、酢酸など)と室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式(5)の化合物が得られる。

【0018】方法(2)

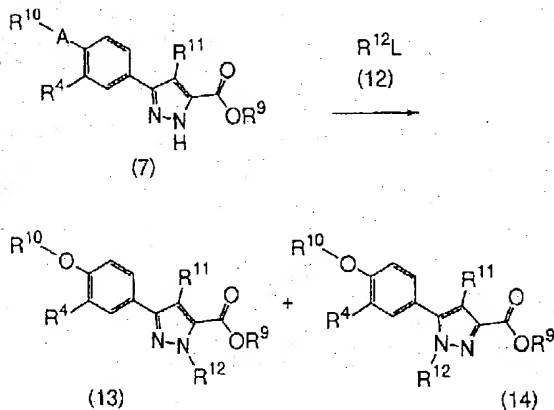
【化5】



一般式(6)(式中、 R^{10} は水素を除く R^5 と同様なものを示し、 R^{11} は水素またはアルキルを示す。)の化合物を不活性溶媒(メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、必要に応じて脱水剤(ポリリン酸、濃硫酸、ハロゲン化水素酸など)の存在下に、室温から溶媒の還流温度で1~24時間、ヒドラジンと反応させることにより一般式(7)と(8)の互変異性体の平衡混合物が得られる。また、一般式(6)の化合物を一般式(9)の化合物と反応させることにより一般式(10)と(11)の化合物が得られる。一般式(10)および(11)は異性体の混合物を表し、このうち一般式(10)で示される1成分のみがキサンチンオキシダーゼ阻害活性を示す。異性体混合物はカラムクロマト、分別結晶法またはその他の既知の異性体分離法によって容易に単一成分に分離される。

【0019】方法(3)

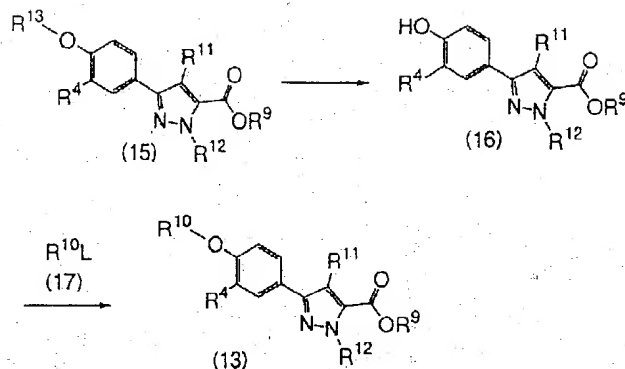
【化6】



一般式(7)の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩基(水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなど)の存在下、一般式(12)(式中、 R^{12} はアルキルまたはハロアルキルを示し、Lは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示す。)の化合物と、 -20°C から 110°C で1~24時間反応させることにより、一般式(13)と一般式(14)の異性体混合物が得られる。これら異性体混合物はカラムクロマト、分別結晶法またはその他の既知の異性体分離法によって容易に単一成分に分離される。

【0020】方法(4)

【化7】

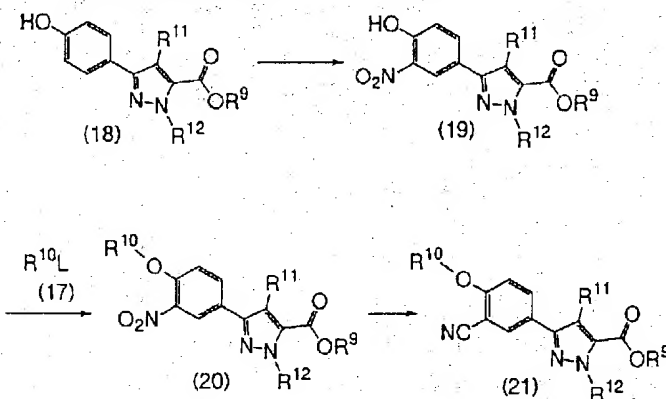


一般式(15)(式中、 R^{13} はメチル基あるいはベンジル基などの反応に影響しない保護基を示す。)の化合物を常法に従い、接触水素添加あるいはルイス酸(塩化アルミニウムなど)を作用させて脱保護を行うことにより、一般式(16)の化合物が得られる。この化合物を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任

意の混合溶媒など)中、一般式(17)の化合物と、塩基(炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンあるいはジメチルアミノピリジンなど)の存在下、室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式(13)の化合物が得られる。

【0021】方法(5)

【化8】

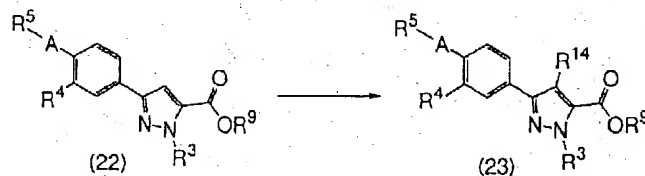


一般式(18)の化合物を硫酸の存在下、硝酸と-20℃から室温で1~24時間反応させることにより、一般式(19)の化合物が得られる。この化合物を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(17)の化合物と、塩基(炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンあるいはジメチルアミノピリジンなど)の存在下、室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させること

により、一般式(20)の化合物が得られる。この化合物の水溶液を酸(塩酸、硫酸、臭化水素酸など)の存在下、亜硝酸塩と反応させることにより、対応するジアゾニウム塩溶液が得られる。この溶液をシアン化カリウムとシアン化第一銅の混合溶液と室温から80℃で1~24時間反応させることにより、一般式(21)の化合物が得られる。

【0022】方法(6)

【化9】

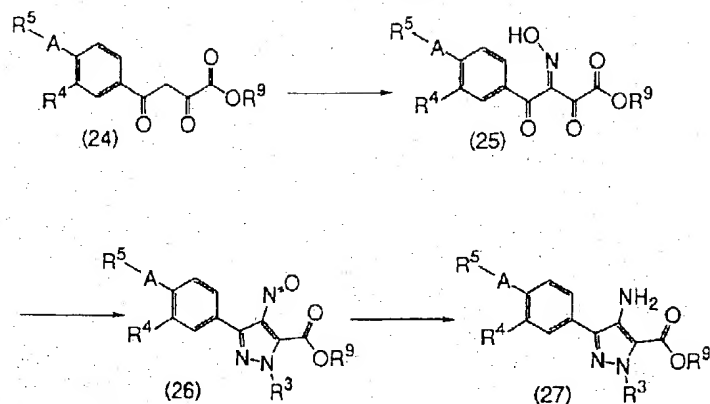


一般式(22)の化合物を適当な溶媒(ベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸またはこれらの任意の混合溶媒など)中、ハロゲン化剤(塩化スルフリル、5塩化リン、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)と室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一

般式(23)(式中、 R^{14} はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。)の化合物が得られる。

【0023】方法(7)

【化10】

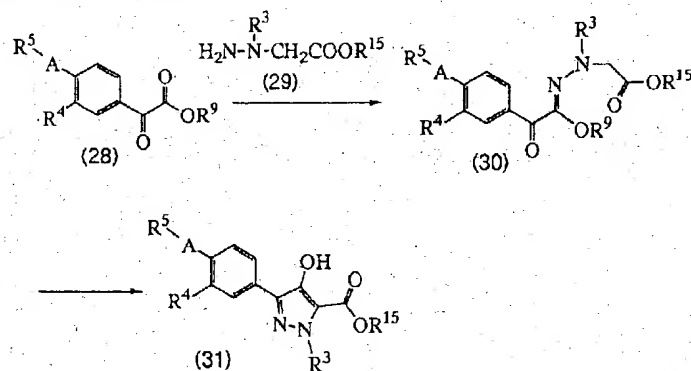


一般式(24)の化合物をニトロソ化して得られる一般式(25)の化合物を方法(2)に従ってヒドラジンまたはアルキルヒドラジンと反応させると一般式(26)の化合物が得られる。この化合物をハイドロサルファイト

ナトリウムまたは同種の還元剤により還元すると、一般式(27)の化合物が得られる。

【0024】方法(8)

【化11】

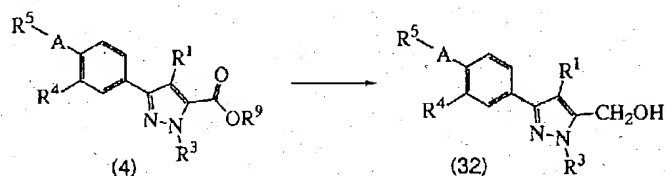


一般式(28)の化合物に一般式(29)(式中、R¹⁵はアルキルまたはヒドロキシを示す。)を反応させると、一般式(30)の化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒(メタノール、エタノールなど)中、アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキサ

イドなど)で閉環させると、一般式(31)の化合物が得られる。

【0025】方法(9)

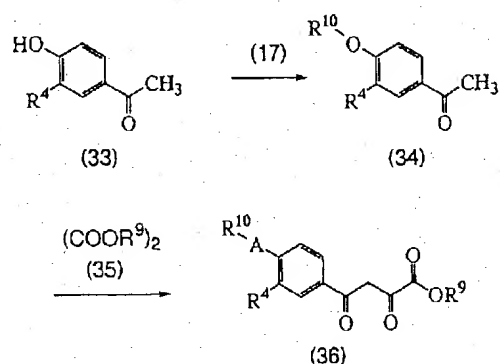
【化12】



一般式(4)の化合物に適当な溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼンなど)中、還元剤(水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、ジボランなど)と-20℃から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(32)の化合物が得られる。

【0026】方法(10)

【化13】



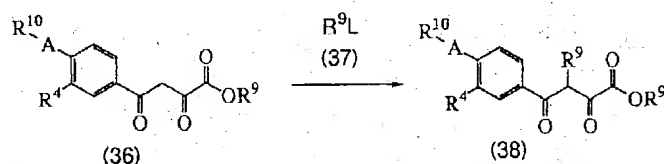
一般式(33)の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒

(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩基(炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンあるいはジメチルアミノピリジンなど)の存在下、一般式(17)の化合物と室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式(34)の化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒(テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、ジオキサ

ンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩基(ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなど)の存在下、一般式(35)の化合物と、-20℃から110℃で1~24時間反応させることにより、一般式(36)の化合物が得られる。

【0027】方法(11)

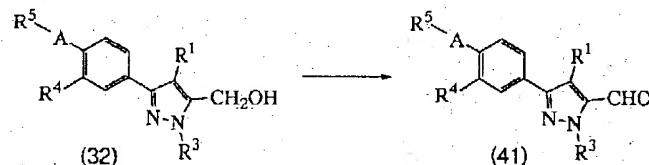
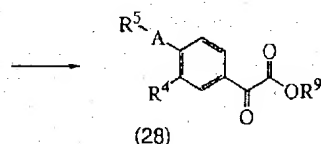
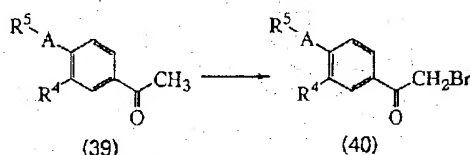
【化14】



一般式(36)の化合物を適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩基(水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなど)の存在下、一般式(37)の化合物と、-20℃から110℃で1~24時間反応させることにより、一般式(38)の化合物が得られる。

【0028】方法(12)

【化15】

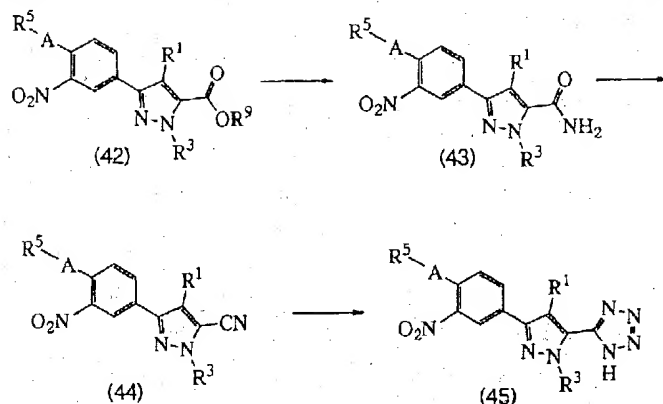


一般式(32)の化合物を適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、アセトニトリルまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、酸化剤(塩化第二銅、臭化第二銅、酢酸第二銅など)と2,2,6,6-テトラメ

チル-1-ピペリジニルオキシの存在下、酸素を通じることにより、一般式(41)の化合物が得られる。

【0030】方法(14)

【化17】

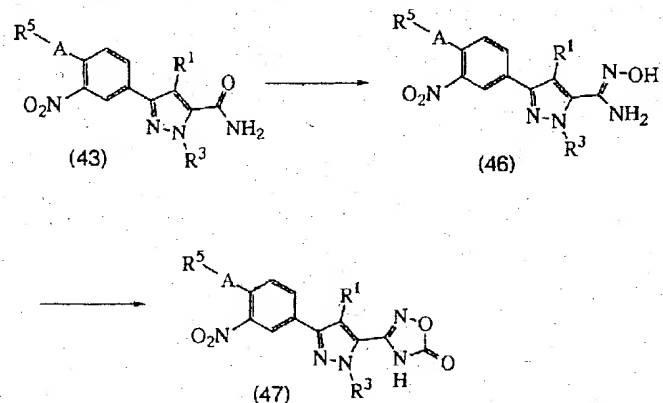


一般式(42)の化合物を適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなど)中、縮合剤(カルボニルジイミダゾール、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートなど)の存在下、アンモニア水と-20℃から80℃で1~24時間反応させることにより、一般式(43)の化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、ベンゼン、ピリジン、テトラヒドロフランまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩化ホスホニル、塩化

チオニル、三塩化リンなどと室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式(44)の化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、2-メトキシエタノール、キシレン、N-メチル-2-ピロリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩化リチウム、塩化トリブチルすずまたは塩化アンモニウムなどの存在下、アジ化ナトリウムと室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式(45)の化合物が得られる。

【0031】方法(15)

【化18】



一般式(43)の化合物を適当な溶媒(メタノール、エタノール、水またはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩基(水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、塩酸ヒドロキシルアミンと室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式(46)の化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、ジケテンと-20℃から室温で1~24時間反応させることにより得られる化合物を適当な溶媒(トルエン、エタノール、ピリジン、テトラヒドロフランまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩基(水酸化ナトリウム、水素化リチウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドなど)と室温から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、一般式

(47)の化合物が得られる。

【0032】方法(16)

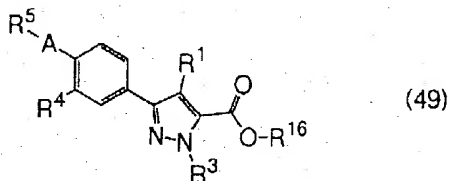
一般式(5)の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(48)

R¹⁶-OH (48)

(式中、R¹⁶はアルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、フタリジル、ジメトキシフタリジル、カルバモイルアルキル、アルコキシアルキル、5-メチル-1,3-ジオキサソレン-2-オン-4-イルメチルなどを示す。)により表される化合物とトリエチルアミンなどの第3級アミンの存在下、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シア

ノホスホン酸ジエステルなどの縮合剤と氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、一般式(49)

【化19】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物が得られる。なお、一般式(5)の化合物の反応性誘導体(酸クロリド、アシルイミダゾールなど)を用いた場合、反応は、反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、またはこれら任意の混合溶媒など)中、トリエチルアミンなどの第3級アミンあるいはピリジンなどの存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、反応が進行する。

【0033】方法(17)

一般式(5)の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(50)



(式中、 R^{16} とLは前記と同義である。)により表される化合物とトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、氷冷下または加熱下で1～24時間反応させることにより、一般式(49)の化合物が得られる。

【0034】一般式(1)の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸または有機酸との酸付加塩、金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩との塩基付加塩が挙げられ、一般式(1)の化合物を常法により無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)、金属水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化亜鉛など)、アルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、有機塩基(ジエタノールアミン、エチレンジアミンなど)と処理することにより塩とすることができる。このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸、塩基との塩の分別再結晶により、もしくは光

学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

【0035】本発明の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩はキサンチンオキシダーゼに対して選択的に強い阻害作用を有するキサンチンオキシダーゼ阻害薬であり、しかも、*in vivo*試験において強力かつ持続的な血中尿酸値低下作用を有することから高尿酸血症およびこの結果起こる痛風に対して効果を示す有用な薬物である。また、ヒポキサンチン類似である従来の高尿酸血症および痛風治療薬を投与した場合に見られる、皮疹、じん麻疹などの過敏症状、腎及び肝障害といった副作用が軽減された高尿酸血症および痛風治療薬として期待される。従って、本発明化合物は高尿酸血症および痛風などの疾患に対し、1日1回投与が可能な持続性を有する治療薬として用いることが期待される。また、本発明の化合物はカルボキシル基が生体内で加水分解されうるアルコール残基とエステル結合した化合物、いわゆるプロドラッグの形態で使用することもできる。また、本発明化合物は臓器または組織における活性酸素の発生に起因する各種障害に伴う疾患の治療または防御に適用される。たとえば、活性酸素の発生に起因する各種臓器の虚血再灌流障害に伴う疾患にも適用される。具体的には心筋梗塞、脳梗塞、肺血栓症、その他腎、肝等の虚血性臓器疾患、または一時的に虚血状態に陥る可能性の高い経皮経管的冠動脈形成術、血管バイパス術、あるいは臓器移植等の手術、処置に伴う予後の悪化が例示される。

【0036】本発明化合物を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤など)、希釈剤、溶解補助剤などと配合して得られる医薬組成物を通常の方法に従って製剤化して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。経口投与のために錠剤を用いる場合、通常用いられる担体にはショ糖、乳糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、コーンスターチがあり、また通常ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やパラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤などが加えられる。錠剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。カプセルとして経口投与する場合、有効な希釈剤は乳糖や乾燥コーンスターチである。経口使用のための液剤は、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは

当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。またこれらは甘味付与剤、およびまたは風味剤を加えてもよい。

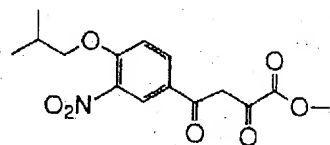
【0037】皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などの非経口投与の場合は、通常、活性成分の滅菌液を調製し、液のpHを適当に調節し、緩衝させる。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。静注使用には溶質の合計濃度を調節し、その溶液が等張的であるようにする。坐剤は、薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。投与量は、年齢、体重、投与時間、投与方法、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば経口的には約0.01~150mg/人/日、好ましくは0.1~100mg/人/日投与され、また非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に約0.01~50mg/人/日、好ましくは0.01~20mg/人/日投与されることが望ましい。

【0038】

【実施例】以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【0039】原料合成例1

【化20】

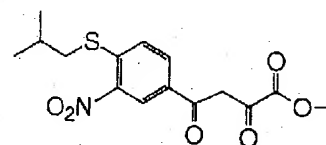


4-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノン54.4gをジメチルホルムアミド270mlに溶解し、これに炭酸カリウム62.1g、臭化イソブチル39mlを加え、80℃で終夜加熱した。反応液に水を加え、トルエンで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-イソブトキシ-3-ニトロアセトフェノン42g（融点68℃）を得た。この化合物20gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、これにナトリウムメトキシド5.0g、シュウ酸ジメチル11gを加え、氷冷下、3時間攪拌した。反応液に塩酸を加え酸性とした後、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をエタノールにより再結晶し、4-イソブトキシ-3-ニトロベ

ンゾイルピルビン酸メチル15gを得た。融点115~117℃

【0040】原料合成例2

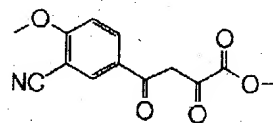
【化21】



4-クロロ-3-ニトロアセトフェノン64gをエタノール600mlに溶解し、炭酸ナトリウム64g、1-ブタンチオール33gを加え、3~5時間還流した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取し、4-イソブチルチオール-3-ニトロアセトフェノン33g（融点58~59℃）を得た。この化合物20gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、これにナトリウムメトキシド4.7g、シュウ酸ジメチル10gを加え、氷冷下、3時間攪拌した。反応液に塩酸を加え酸性とした後、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をエタノールにより再結晶し、4-イソブチルチオール-3-ニトロベンゾイルピルビン酸メチル15.2gを得た。融点91~92℃

【0041】原料合成例3

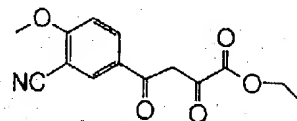
【化22】



4-メトキシ-3-シアノアセトフェノン34.4gをテトラヒドロフラン172mlに溶解し、これにナトリウムメトキシド11.7g、シュウ酸ジメチル25.5gを加え、氷冷下、3時間攪拌した。反応液に塩酸を加え酸性とした後、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をエタノールにより再結晶し、4-メトキシ-3-シアノベンゾイルピルビン酸メチル48.9gを得た。融点179~182℃

【0042】原料合成例4

【化23】



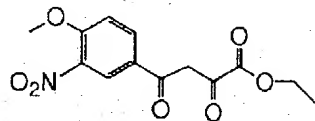
4-メトキシ-3-シアノアセトフェノン73.4gをテトラヒドロフラン370mlに溶解し、これにナトリウムメトキシド31.4g、シュウ酸ジエチル62.4mlを加え、氷冷下、3時間攪拌した。反応液に塩酸を加え酸性とした後、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をエタノールにより再結晶し、4-メトキシ-3-シア

ノベンゾイルピルビン酸エチル6.4 gを得た。融点11

9~122℃

【0043】原料合成例5

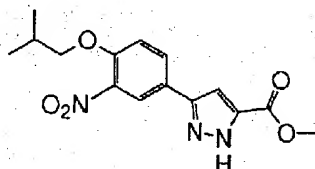
【化24】



4-メトキシ-3-ニトロアセトフェノン19.3 gをテトラヒドロフラン96.5 mlに溶解し、これにナトリウムメトキシ5.9 g、シュウ酸ジエチル14.9 mlを加え、氷冷下、3時間攪拌した。反応液に塩酸を加え酸性とした後、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をエタノールにより再結晶し、4-メトキシ-3-ニトロベンゾイルピルビン酸エチル24.5 gを得た。融点115~117℃

【0044】実施例1

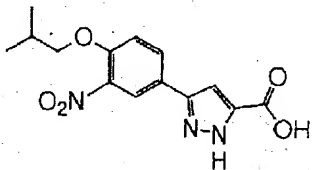
【化25】



4-イソブトキシ-3-ニトロベンゾイルピルビン酸メチル20 g、ヒドラジン1水和物2.7 mlをエタノール200 mlに溶解し、30分間還流した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸メチル7.4 gを得た。融点122~124℃

【0045】実施例2

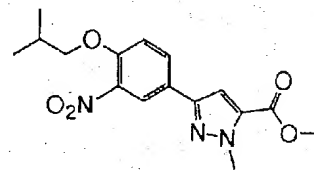
【化26】



3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸メチル1.8 gをエタノール11 mlに溶解し、これに水酸化ナトリウム0.25 gを水5.4 mlに溶解した溶液を加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸0.63 gを得た。融点158~159℃

【0046】実施例3

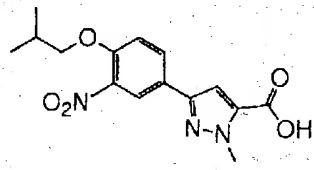
【化27】



4-イソブトキシ-3-ニトロベンゾイルピルビン酸メチル47.6 g、メチルヒドラジン7.1 mlをエタノール470 mlに溶解し、1時間還流した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を塩化メチレンを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製した。最初の溶出液を集め留去し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル15.8 gを得た。融点99~101℃

【0047】実施例4

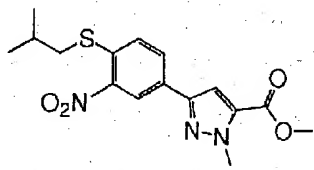
【化28】



3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.3 gをエタノール20 mlに溶解し、これに水酸化ナトリウム0.18 gを水40 mlに溶解した溶液を加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出してくる結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.46 gを得た。融点195~196℃

【0048】実施例5

【化29】

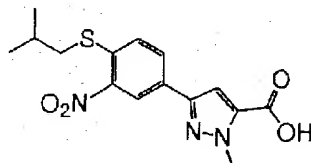


4-イソブチルチオ-3-ニトロベンゾイルピルビン酸メチル12.0 g、メチルヒドラジン1.9 mlをエタノール120 mlに溶解し、3時間還流した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を塩化メチレンを溶出液とするシリカゲルクロマトより精製した。最初の溶出液を集め留去し、酢酸エチルとヘキサンの混合

溶媒により再結晶し、3-(4-イソブチルチオ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル5.0gを得た。融点119~120℃

【0049】実施例6

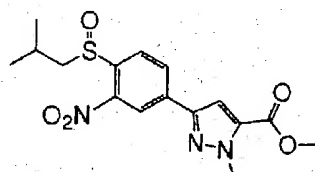
【化30】



3-(4-イソブチルチオ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.5gをエタノール15mlに溶解し、これに水酸化ナトリウム0.26gを水30mlに溶解した溶液を加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(4-イソブチルチオ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.77gを得た。融点204~205℃

【0050】実施例7

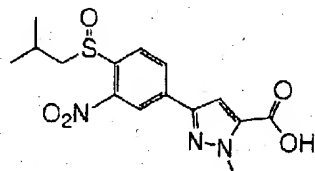
【化31】



3-(4-イソブチルチオ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル2.0gを酢酸20mlに溶解し、30%過酸化水素水0.71mlを加え室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、3-(4-イソブチルスルフィニル-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル2.0gを得た。融点176~177℃

【0051】実施例8

【化32】

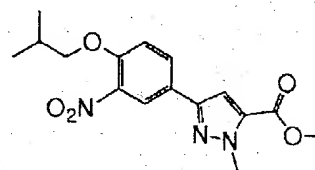


3-(4-イソブチルスルフィニル-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル2.0gをエタノール20mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液4.1mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出

した結晶を濾取し、イソプロピルアルコールにより再結晶し、3-(4-イソブチルスルフィニル-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.42gを得た。融点227℃(分解)

【0052】実施例9

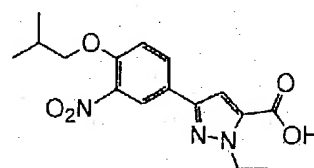
【化33】



3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸メチル4.0gをジメチルホルムアミド40mlに溶解し、氷冷下、水酸化ナトリウム0.55gを加えた。30分間攪拌後、ヨウ化エチル1.1mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を塩化メチレンを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、1-エチル-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸メチル2.5gを得た。融点85~87℃

【0053】実施例10

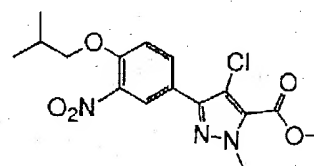
【化34】



1-エチル-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸メチル2.5gをエタノール25mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液5.4mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、1-エチル-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸2.0gを得た。融点198~200℃

【0054】実施例11

【化35】

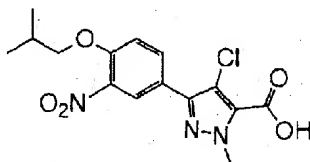


3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル2.0gをベ

ンゼン20mlに溶解し、塩化スルフル0.7mlを加え終夜還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、4-クロロ-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.62gを得た。融点110~111℃

【0055】実施例12

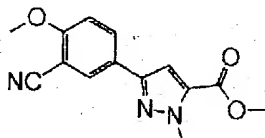
【化36】



4-クロロ-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.62gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.3mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、4-クロロ-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.42gを得た。融点218~220℃

【0056】実施例13

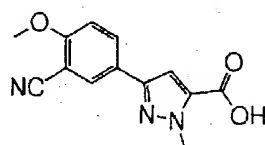
【化37】



3-シアノ-4-メトキシベンゾイルビルビン酸メチル48.9g、メチルヒドラジン10mlをエタノール500mlに溶解し、1時間還流した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を塩化メチレンを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製した。最初の溶出液を集め留去し、3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル25.9gを得た。融点171~172℃

【0057】実施例14

【化38】

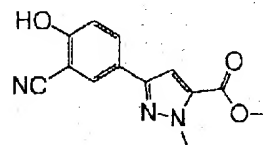


3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.0gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液2.8mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.3gを得た。融点250~252℃

ール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液2.8mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.3gを得た。融点250~252℃

【0058】実施例15

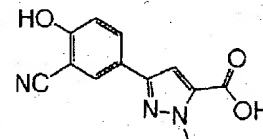
【化39】



3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル22.9gをジクロロエタン230mlに溶解し、これに塩化アルミニウム39.4gを加え、75℃で1時間加熱した。反応液を水中に注ぎ、結晶を濾取し、クロロホルムとメタノールを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製し、3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル11.1gを得た。融点212~215℃

【0059】実施例16

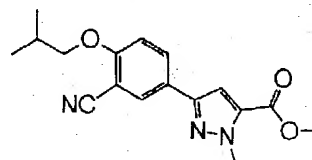
【化40】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.0gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液2.9mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.8gを得た。融点255~258℃(分解)

【0060】実施例17

【化41】

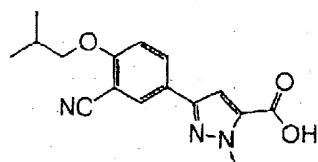


3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.5gをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、これに炭酸カリウム1.2g、臭化イソブチル0.76mlを加え、80℃で2時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで

抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.3gを得た。融点98~100℃

【0061】実施例18

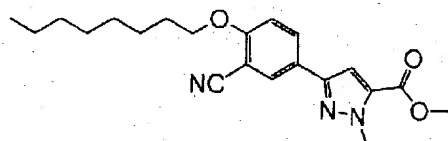
【化42】



3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.0gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液2.4mlを加え、30分間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.40gを得た。融点209~211℃

【0062】実施例19

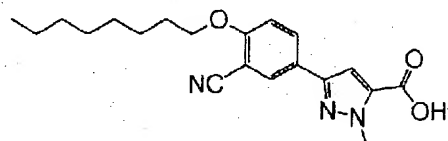
【化43】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.5gをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、これに炭酸カリウム2.0g、臭化オクチル2.0mlを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-オクチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.8gを得た。融点107~109℃

【0063】実施例20

【化44】

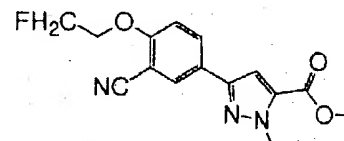


3-(3-シアノ-4-オクチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.2gをエタノール12mlに溶解し、これに2規定水酸化ナト

リウム水溶液1.7mlを加え、60℃で20分間加熱した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-オクチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.31gを得た。融点153℃

【0064】実施例21

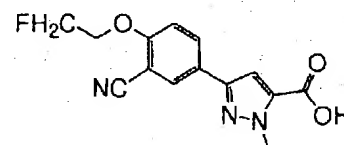
【化45】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.5gをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、これに炭酸カリウム2.0g、p-トルエンスルホン酸(2-フルオロエチル)エステル2.6gを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をクロロホルムを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製し、3-(3-シアノ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.3gを得た。融点138~141℃

【0065】実施例22

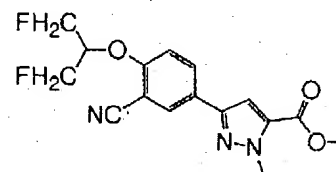
【化46】



3-(3-シアノ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.3gをエタノール13mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液2.4mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、3-(3-シアノ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸1.0gを得た。融点243~245℃

【0066】実施例23

【化47】

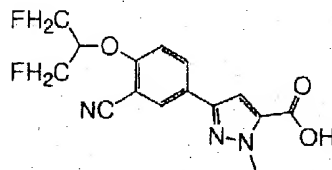


3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.5gをジメ

チルホルムアミド15mlに溶解し、これに炭酸カリウム2.0g、p-トルエンスルホン酸(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)エステル3.0gを加え、80℃で2時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をクロロホルムを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製し、3-(3-シアノ-4-(1,3-ジフルオロ-2-プロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.0gを得た。融点94~95℃

【0067】実施例24

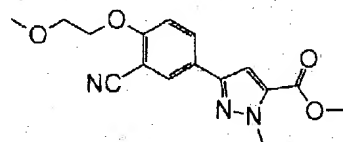
【化48】



3-(3-シアノ-4-(1,3-ジフルオロ-2-プロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.0gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.6mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶をろ取り、3-(3-シアノ-4-(1,3-ジフルオロ-2-プロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.72gを得た。融点190~192℃

【0068】実施例25

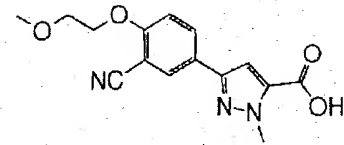
【化49】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.5gをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、これに炭酸カリウム2.0g、2-メトキシエチルクロライド1.1mlを加え、80℃で2時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.58gを得た。融点155~157℃

【0069】実施例26

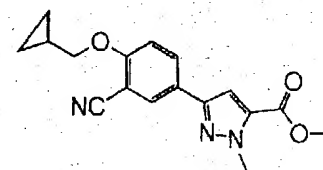
【化50】



3-(3-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.58gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.0mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.33gを得た。融点160~161℃

【0070】実施例27

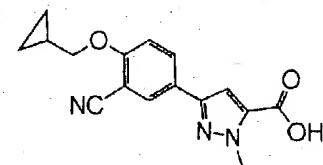
【化51】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.1gをジメチルホルムアミド11mlに溶解し、これに炭酸カリウム1.5g、シクロプロピルメチルプロマイド1.2gを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.65gを得た。融点130~131℃

【0071】実施例28

【化52】

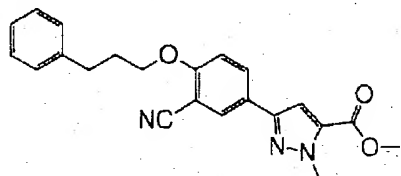


3-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.65gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.2mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサ

ンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.26gを得た。融点202~203℃

【0072】実施例29

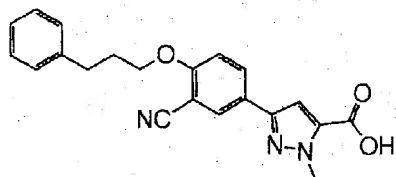
【化53】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.0gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム0.8g、3-フェニルプロピルブロマイド1.1gを加え、80℃で30分間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.93gを得た。融点105~106℃

【0073】実施例30

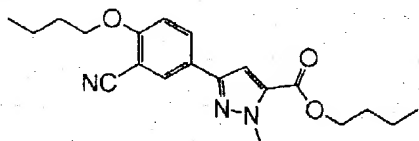
【化54】



3-(3-シアノ-4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.92gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.4mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、3-(3-シアノ-4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.71gを得た。融点184~187℃

【0074】実施例31

【化55】



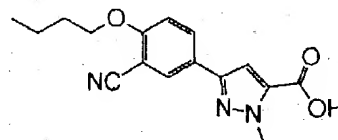
3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸1.0gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム1.

4g、臭化ブチル1.2gを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(4-ブトキシ-3-シアノフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸ブチルエステル1.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3) δ : 1.00 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 1.44~1.61 (m, 4H), 1.70~1.90 (m, 4H), 4.11 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.32 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.26~7.97 (m, 2H)

【0075】実施例32

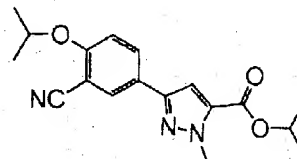
【化56】



3-(4-ブトキシ-3-シアノフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸ブチルエステル1.2gをエタノール12mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.9mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(4-ブトキシ-3-シアノフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.25gを得た。融点197~199℃

【0076】実施例33

【化57】



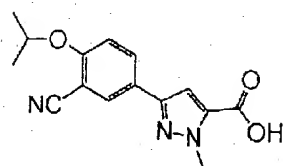
3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸1.0gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム1.4g、臭化イソプロピル1.1gを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-シアノ-4-イソプロポキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸イソプロピルエステル1.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3) δ : 1.38 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 1.42 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 4.21 (s, 3H), 4.61~4.75 (m, 1H), 5.17~5.31 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.

0.3 (s, 1H), 7.91~7.96 (m, 2H)

【0077】実施例34

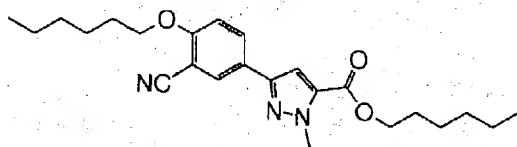
【化58】



3-(3-シアノ-4-イソプロポキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸イソプロピルエステル1.1gをエタノール11mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.8mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-イソプロポキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.32gを得た。融点183~186℃

【0078】実施例35

【化59】

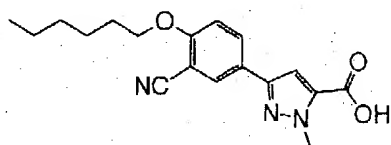


3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸1.0gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム1.4g、臭化ヘキシル1.4gを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-シアノ-4-ヘキシルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸ヘキシルエステル1.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3) δ : 0.89~0.94 (m, 6H), 1.35~1.54 (m, 12H), 1.71~1.91 (m, 4H), 4.10 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.31 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.91~7.97 (m, 2H)

【0079】実施例36

【化60】

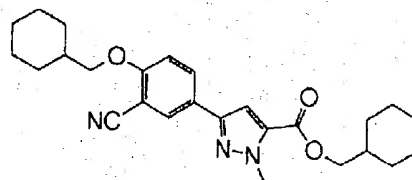


3-(3-シアノ-4-ヘキシルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸ヘキシルエステル

1.4gをエタノール14mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.9mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-ヘキシルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.29gを得た。融点148~151℃

【0080】実施例37

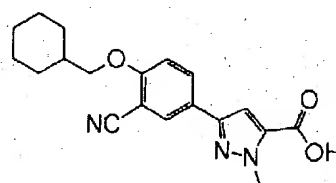
【化61】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸1.0gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム1.4g、シクロヘキシルメチルブロマイド1.2mlを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-シクロヘキシルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸シクロヘキシルメチルエステル1.0gを得た。融点120℃

【0081】実施例38

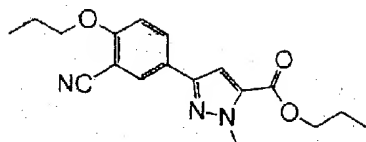
【化62】



3-(3-シアノ-4-シクロヘキシルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸シクロヘキシルメチルエステル1.0gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.3mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-シクロヘキシルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.37gを得た。融点222~224℃

【0082】実施例39

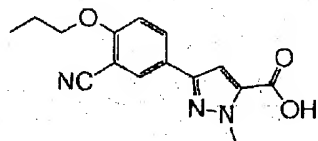
【化63】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸1.0gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム1.4g、臭化プロピル0.8mlを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-プロポキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸プロピルエステル0.97gを得た。融点102~103℃

【0083】実施例40

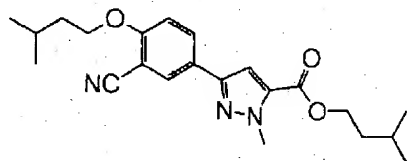
【化64】



3-(3-シアノ-4-プロポキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸プロピルエステル0.97gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.6mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-プロポキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.70gを得た。融点187~189℃

【0084】実施例41

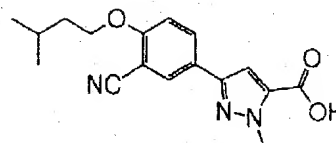
【化65】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸1.0gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム1.4g、1-ブロモ-3-メチルブタン1.3mlを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-シアノ-4-(3-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸(3-メチルブチル)エステル1.4gを得た。融点151~154℃

【0085】実施例42

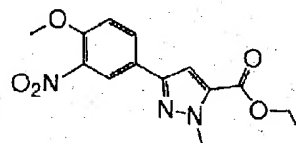
【化66】



3-(3-シアノ-4-(3-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸(3-メチルブチル)エステル1.4gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液2.2mlを加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、3-(3-シアノ-4-(3-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.78gを得た。融点199~201℃

【0086】実施例43

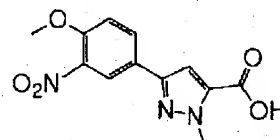
【化67】



4-メトキシ-3-ニトロベンゾイルピルビン酸エチル24.5g、メチルヒドラジン4.4mlをエタノール245mlに溶解し、1時間還流した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を塩化メチレンを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製した。最初の溶出液を集め留去し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル8.5gを得た。融点111~113℃

【0087】実施例44

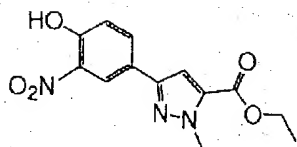
【化68】



3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル0.8gをエタノール8mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液2.0mlを加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.14gを得た。融点234~237℃

【0088】実施例45

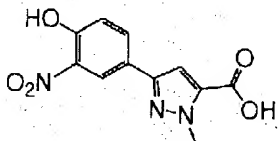
【化69】



3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 7.6 g をジクロロエタン 76 ml に溶解し、これに塩化アルミニウム 11.6 g を加え、75℃で1時間加熱した。反応液を水中に注ぎ、結晶をろ取し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 2.0 g を得た。融点 130~135℃

【0089】実施例46

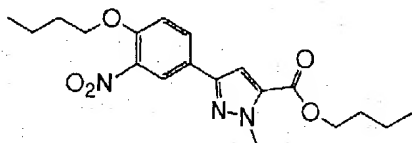
【化70】



3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 2.0 g をエタノール 20 ml に溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液 3.8 ml を加え、1時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶をろ取し、3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸 1.83 g を得た。融点 252~255℃ (分解)

【0090】実施例47

【化71】

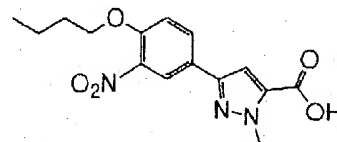


3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸 1.0 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 1.3 g、臭化ブチル 1.1 g を加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(4-ブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸ブチルエステル 1.4 g を得た。¹H-NMR (270 MHz / CDCl₃) δ: 0.96~1.02 (m, 6H)、1.41~1.60 (m, 4H)、1.70~1.88 (m, 4H)、4.13 (t, J=6.3 Hz, 2H)、4.21 (s, 3H)、4.32 (t, J=6.6 Hz, 2H)、7.0

7 (s, 1H)、7.10 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.94 (dd, J=2.0 Hz, 8.6 Hz, 1H)、8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H)

【0091】実施例48

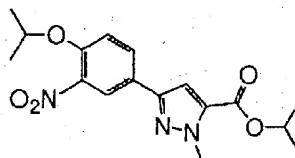
【化72】



3-(4-ブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸ブチルエステル 1.4 g をエタノール 14 ml に溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液 2.7 ml を加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、3-(4-ブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸 0.61 g を得た。融点 182℃

【0092】実施例49

【化73】

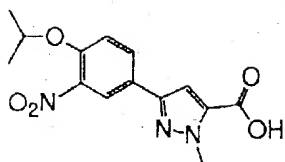


3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸 1.0 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 1.3 g、臭化イソプロピル 0.76 ml を加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(4-イソプロポキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸イソプロピルエステル 0.76 g を得た。

¹H-NMR (270 MHz / CDCl₃) δ: 1.40 (t, J=6.3 Hz, 12H)、4.21 (s, 3H)、4.64~4.77 (m, 1H)、5.17~5.31 (m, 1H)、7.07 (s, 1H)、7.10 (d, J=9.2 Hz, 1H)、7.92 (dd, J=2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H)、8.18 (d, J=2.0 Hz, 1H)

【0093】実施例50

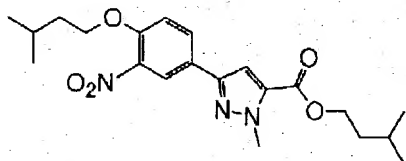
【化74】



3-(4-イソプロポキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸イソプロピルエステル0.76gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.6mlを加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、3-(4-イソプロポキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.23gを得た。融点182~185°C

【0094】実施例51

【化75】

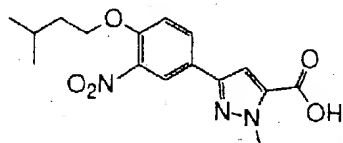


3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸1.0gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム1.3g、1-ブromo-3-メチルブタン0.95mlを加え、80°Cで1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(4-(3-メチルブトキシ)-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸(3-メチルブチル)エステル0.83gを得た。

¹H-NMR (270MHz/CDC1₃) δ: 0.96~1.00 (m, 12H), 1.63~1.96 (m, 6H), 4.16 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.35 (t, J=6.9Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.95 (dd, J=2.0Hz, 8.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.0Hz, 1H)

【0095】実施例52

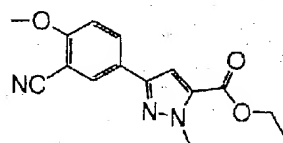
【化76】



3-(4-(3-メチルブトキシ)-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸(3-メチルブチル)エステル0.83gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(4-(3-メチルブトキシ)-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.10gを得た。融点169~170°C

【0096】実施例53

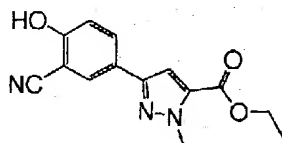
【化77】



3-シアノ-4-メトキシベンゾイルピルビン酸エチル90g、メチルヒドラジン17.4mlをエタノール900mlに溶解し、1時間還流した。溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレンを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製した。最初の溶出液を集め留去し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル40.7gを得た。融点115~117°C

【0097】実施例54

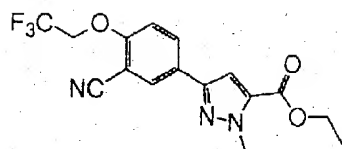
【化78】



3-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル20gをジクロロエタン200mlへ溶解し、これに塩化アルミニウム32.7gを加え、75°Cで1時間加熱した。反応液を水中に注ぎ、結晶を濾取し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、酢酸エチルにより再結晶し、3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル3.0gを得た。融点210~213°C

【0098】実施例55

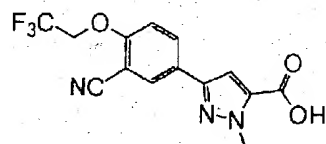
【化79】



3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid ethyl ester 1.0 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 0.76 g、p-トルエンスルホン酸 (2, 2, 2-トリフルオロエチル) エステル 1.0 g を加え、80℃ で4時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid ethyl ester 0.26 g を得た。融点 151~154℃

【0099】実施例56

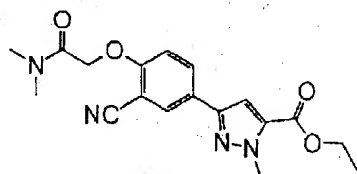
【化80】



3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid ethyl ester 0.26 g をエタノール 10 ml に溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液 0.4 ml を加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid 0.10 g を得た。融点 248~250℃

【0100】実施例57

【化81】

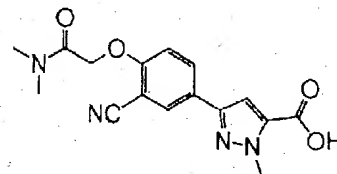


3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid ethyl ester 0.5 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 0.38 g、N, N-ジメチルカルバモイルメチルクロライド 0.25 g を加え、80℃ で2時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-

(3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid ethyl ester 0.55 g を得た。融点 135~136℃

【0101】実施例58

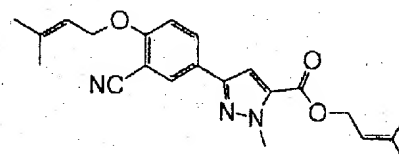
【化82】



3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid ethyl ester 0.54 g をエタノール 10 ml に溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液 0.83 ml を加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid 0.28 g を得た。融点 230~235℃

【0102】実施例59

【化83】

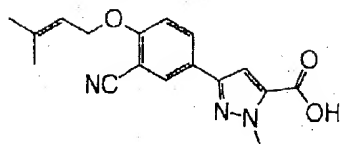


3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid 1.0 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 1.4 g、1-クロロ-3-メチル-2-ブテン 0.9 g を加え、80℃ で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-(3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-cyanoacetic acid (3-methyl-2-butenyl) ester 1.2 g を得た。

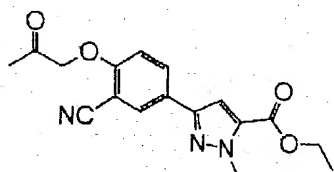
¹H-NMR (270 MHz / CDCl₃) δ: 1.77~1.80 (m, 12H), 4.21, (s, 3H), 4.67 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.81 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.42~5.52 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.05 (s 1, H), 7.90から7.96 (m, 1H)

【0103】実施例60

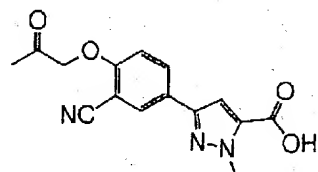
【化84】



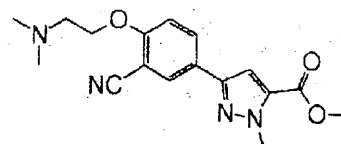
3-(3-シアノ-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸(3-メチル-2-ブテニル)エステル1.2gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液1.2mlを加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、3-(3-シアノ-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.46gを得た。融点175~177℃【0104】実施例61【化85】



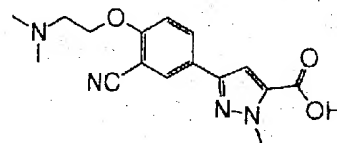
3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル0.5gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム0.38g、クロロアセトン0.16mlを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-シアノ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル0.33gを得た。融点186~188℃【0105】実施例62【化86】



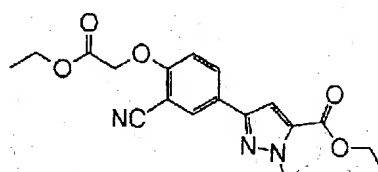
3-(3-シアノ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル0.33gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液0.55mlを加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、3-(3-シアノ-4-(2-オキソプロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.13gを得た。融点280~283℃(分解)【0106】実施例63【化87】



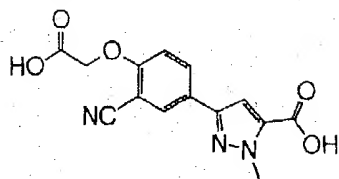
3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.8gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム0.6g、1-ジメチルアミノ-2-クロロエタン0.35gを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-シアノ-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.35gを得た。融点99~100℃【0107】実施例64【化88】



3-(3-シアノ-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.35gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、酢酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、3-(3-シアノ-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.27gを得た。融点249~252℃(分解)【0108】実施例65【化89】



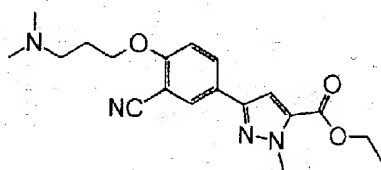
3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル0.5gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム0.38g、ブromo酢酸エチル0.22mlを加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-シアノ-4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル0.38gを得た。融点114~115℃【0109】実施例66【化90】



3-(3-シアノ-4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(4-カルボキシメトキシ-3-シアノフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0110】実施例67

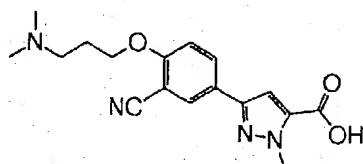
【化91】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 1.5 g をジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 2.0 g、1-ジメチルアミノ-3-クロロプロパン 1.2 g を加え、80℃で1時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-シアノ-4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 0.77 g を得た。融点 114~115℃

【0111】実施例68

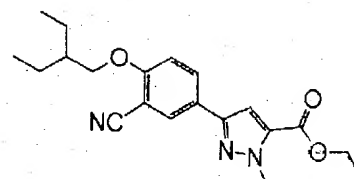
【化92】



3-(3-シアノ-4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0112】実施例69

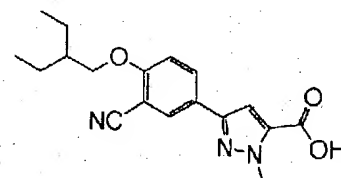
【化93】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルと1-クロロ-2-エチルブタンを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-(2-エチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0113】実施例70

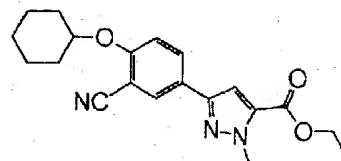
【化94】



3-(3-シアノ-4-(2-エチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-(2-エチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0114】実施例71

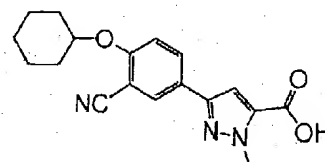
【化95】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルとシクロヘキシルブロマイドを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-シクロヘキシルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0115】実施例72

【化96】

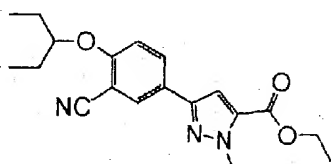


3-(3-シアノ-4-シクロヘキシルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-シア

ノ-4-シクロヘキシルオキシフェニル)-1-メチル
ピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0116】実施例73

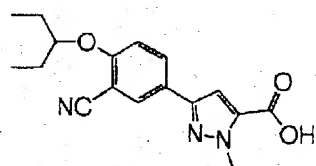
【化97】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メ
チルピラゾール-5-カルボン酸エチルと3-ブロモベ
ンタンを用いて、実施例14と同様な操作により、3-
(3-シアノ-4-(1-エチルプロポキシ)フェニ
ル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを
得る。

【0117】実施例74

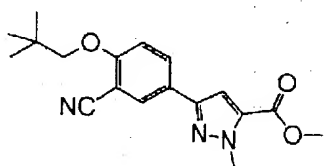
【化98】



3-(3-シアノ-4-(1-エチルプロポキシ)フェ
ニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル
を用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-シ
アノ-4-(1-エチルプロポキシ)フェニル)-1-メ
チルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0118】実施例75

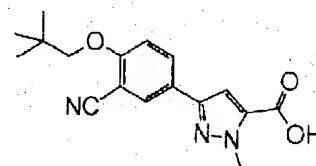
【化99】



3-シアノ-4-ネオペンチルオキシベンゾイルピルビ
ン酸メチル5.0g、メチルヒドラジン0.92mlを
エタノール50mlに溶解し、1時間還流した。溶媒を
留去し、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を塩化メチ
レンを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製した。最
初の溶出液を集め留去し、酢酸エチルとヘキサン、の混合
溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-ネオペン
チルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カ
ルボン酸メチル1.74gを得た。融点146~147
℃

【0119】実施例76

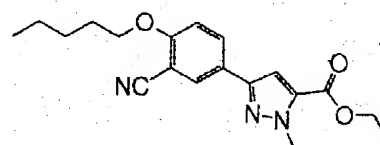
【化100】



3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)
-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.7
4gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸
化ナトリウム水溶液1.24mlを加え、75℃で30
分加熱した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした
後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサン、の混
合溶媒により再結晶し、3-(3-シアノ-4-ネオペ
ンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-
カルボン酸0.36gを得た。融点204~206℃

【0120】実施例77

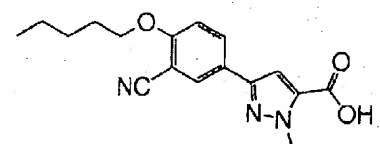
【化101】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メ
チルピラゾール-5-カルボン酸エチルと臭化ベンチ
ルを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(3-
シアノ-4-ベンチルオキシフェニル)-1-メチルピ
ラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0121】実施例78

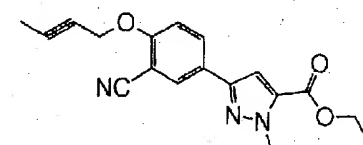
【化102】



3-(3-シアノ-4-ベンチルオキシフェニル)-1
-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、
実施例2と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-
ベンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-
カルボン酸を得る。

【0122】実施例79

【化103】

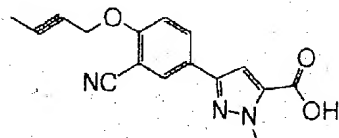


3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メ
チルピラゾール-5-カルボン酸エチルと1-ブロー
ム-2-ブチンを用いて、実施例14と同様な操作により、
3-(3-シアノ-4-(2-ブチニルオキシ)フェニ

ル) - 1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0123】実施例80

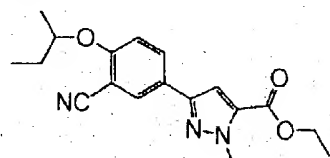
【化104】



3-(3-シアノ-4-(2-ブチニルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-(2-ブチニルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0124】実施例81

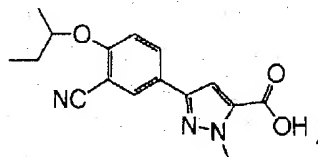
【化105】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルと1-ブロモ-2-メチルプロパンを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-第2級ブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0125】実施例82

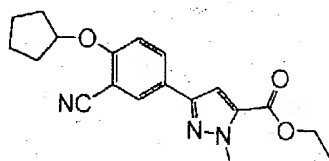
【化106】



3-(3-シアノ-4-第2級ブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-第2級ブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0126】実施例83

【化107】

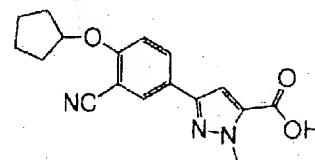


3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メ

チルピラゾール-5-カルボン酸エチルとシクロペンチルブロマイドを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-シクロペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0127】実施例84

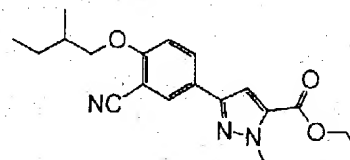
【化108】



3-(3-シアノ-4-シクロペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-シクロペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0128】実施例85

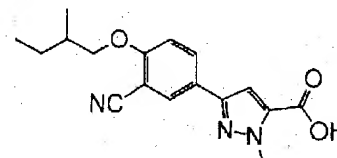
【化109】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルと1-ブロモ-2-メチルブタンを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-(2-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0129】実施例86

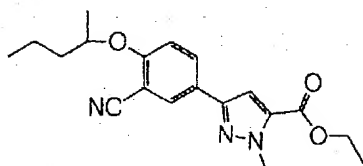
【化110】



3-(3-シアノ-4-(2-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-(2-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0130】実施例87

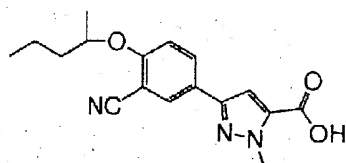
【化111】



3-(3-(3-シアノ-4-(1-メチルヘキシルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルと2-ブロモペンタンを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(3-(3-シアノ-4-(1-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0131】実施例88

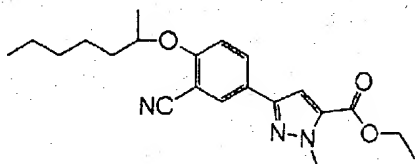
【化112】



3-(3-(3-シアノ-4-(1-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-(3-シアノ-4-(1-メチルブトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0132】実施例89

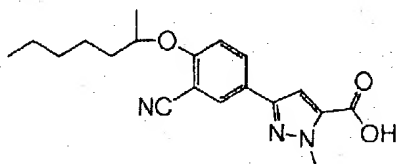
【化113】



3-(3-(3-シアノ-4-(1-メチルヘキシルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルと2-ブロモヘプタンを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(3-(3-シアノ-4-(1-メチルヘキシルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0133】実施例90

【化114】

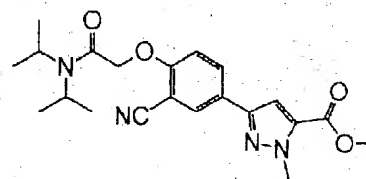


3-(3-(3-シアノ-4-(1-メチルヘキシルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-

シアノ-4-(1-メチルヘキシルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0134】実施例91

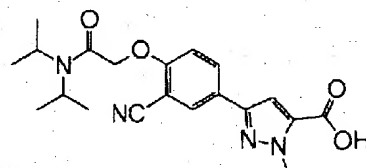
【化115】



3-(3-(3-シアノ-4-(1-メチルヘキシルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.5gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム0.38g、N,N-ジイソプロピルカルバモイルメチルクロライド0.37gを加え、80℃で2時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-(3-シアノ-4-(N,N-ジイソプロピルカルバモイルメトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.66gを得た。融点152~153℃

【0135】実施例92

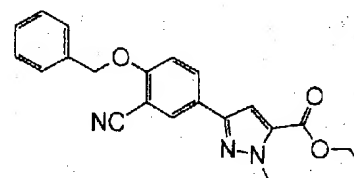
【化116】



3-(3-(3-シアノ-4-(N,N-ジイソプロピルカルバモイルメトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.66gをエタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液0.94mlを加え、2時間還流した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、析出した結晶をろ取し、3-(3-(3-シアノ-4-(N,N-ジイソプロピルカルバモイルメトキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.52gを得た。融点208~211℃

【0136】実施例93

【化117】

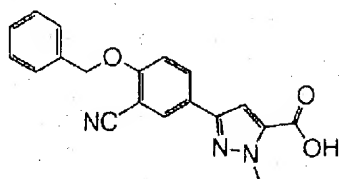


3-(3-(3-シアノ-4-(1-メチルヘキシルオキシ)フェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルとベンジルブロマイドを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(4-ベンジルオキシ-3-シアノフェニル)-1-メ

チルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0137】実施例94

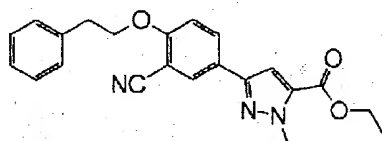
【化118】



3-(4-ベンジルオキシ-3-シアノフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(4-ベンジルオキシ-3-シアノフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0138】実施例95

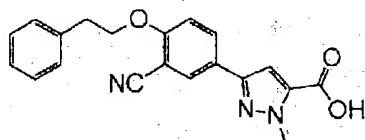
【化119】



3-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルと1-ヨード-2-フェニルエタンを用いて、実施例14と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-(2-フェニルエトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを得る。

【0139】実施例96

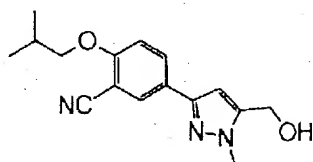
【化120】



3-(3-シアノ-4-(2-フェニルエトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチルを用いて、実施例2と同様な操作により、3-(3-シアノ-4-(2-フェニルエトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸を得る。

【0140】実施例97

【化121】

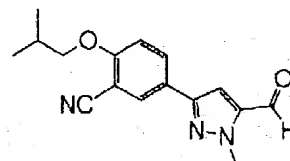


3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチルをテトラヒドロフラン中、水素化リチウムアルミニウムで還元するこ

とにより、3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-5-ヒドロキシメチル-1-メチルピラゾールを得る。

【0141】実施例98

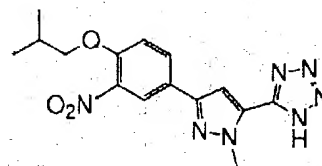
【化122】



3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-5-ヒドロキシメチル-1-メチルピラゾールをジメチルホルムアミド中、塩化第二銅、2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシの存在下、酸素を通じることにより、3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルバルデヒドを得る。

【0142】実施例99

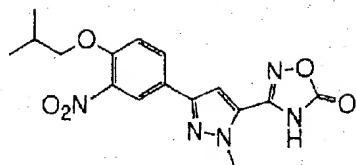
【化123】



3-(4-イソプロトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル10gをジメチルホルムアミド100mlに溶解し、カルボニルジイミダゾール5.6gを加え、2時間攪拌した。これに28%アンモニア水12.5mlを加え、3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、3-(4-イソプロトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド6.6g(融点207℃)を得た。この化合物をジメチルホルムアミドに溶解し、塩化チオニルの存在下、反応させることにより、5-シアノ-3-(4-イソプロトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾールを得る。この化合物をジメチルホルムアミドに溶解し、アジ化ナトリウム、塩化アンモニウムを加え反応させることにより、5-(3-(4-イソプロトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾリル)テトラゾールを得る。

【0143】実施例100

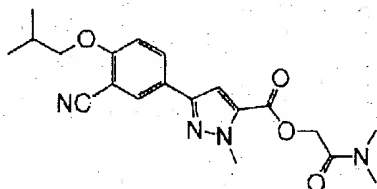
【化124】



5-シアノ-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾールをエタノールに溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン、炭酸水素ナトリウムを加え反応させることにより、アミノ-3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル)メタノンオキシムを得る。この化合物をテトラヒドロフランに溶解し、ジケテンを加え反応させる。得られる化合物をピリジンに溶解し、ナトリウムメトキシドを加え反応させることにより、3-(3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを得る。

【0144】实施例101

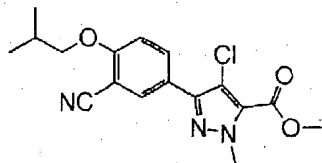
【化125】



3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸をジメチルホルムアミドに溶解し、N,N-ジメチルクロロアセタミドを加え、反応させることにより、3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸N,N-ジメチルカルバモイルメチルを得る。

【0145】实施例102

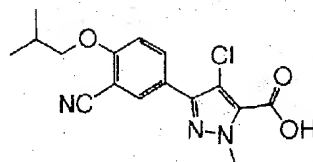
【化126】



3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル 5.5 g をベンゼン 55 ml に溶解し、塩化スルフリル 1.6 ml を加え 5 時間還流した。反応液に水を加え、トルエンで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルにより再結晶し、4-クロロ-3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル 4.9 g を得た。融点 136~137°C

【0146】 实施例1.03

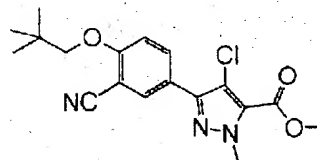
【化127】



4-クロロ-3-(3-シアノ-4-イソブチルフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル 2.0 g をエタノール 20 ml に溶解し、これに 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 3.2 ml を加え、75℃で 1 時間加熱した。反応液を水中に注ぎ、酢酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、4-クロロ-3-(3-シアノ-4-イソブチルフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸 0.80 g を得た。融点 210~212℃

【0147】实施例104

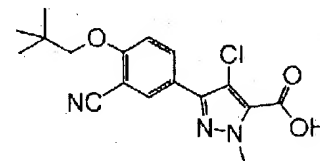
【化128】



3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル 0.10 g をベンゼン 10 ml に溶解し、塩化スルフリル 0.27 ml を加え 6 時間還流した。反応液に水を加え、トルエンで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、4-クロロ-3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル 0.5 g を得た。融点 144~146°C

【0148】 实施例105

【化129】

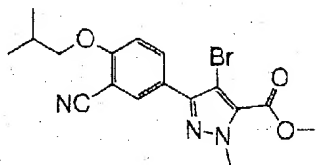


4-クロロ-3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.5gをエタノール5mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液0.76mlを加え、75℃で1時間加熱した。反応液を水中に注ぎ、酢酸で酸性とした後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルにより再結晶し、4-クロロ-3-(3-シアノ-4-ネオペン

チロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.18gを得た。融点218~221℃

【0149】実施例106

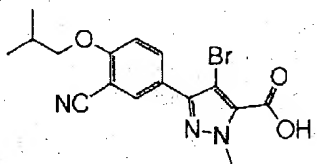
【化130】



3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル1.0gを酢酸10mlに溶解し、臭素0.18mlを加え1時間還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルにより再結晶し、4-ブロモ-3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.71gを得た。融点144~146℃

【0150】実施例107

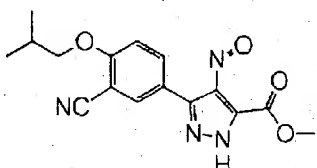
【化131】



4-ブロモ-3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル0.71gをエタノール7mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液0.96mlを加え、75℃で1時間加熱した。反応液を水中に注ぎ、酢酸で酸性とした後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルにより再結晶し、4-ブロモ-3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸0.34gを得た。融点210~212℃

【0151】実施例108

【化132】

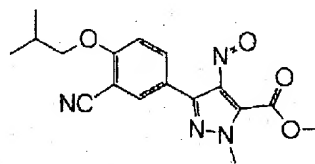


3-シアノ-4-イソプロトキシベンゾイルビルビン酸メチル12.7gをテトラヒドロフラン300mlに溶解し、亜硝酸ガスを4時間吹き込んだ。溶媒を留去し、水を加え、エーテルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-2,4-ジオキソ-3-オキシイ

ミノブタン酸メチルを得た。この化合物をエタノール350mlに溶解し、1規定塩酸83mlを加え、5℃に冷却下、ヒドラジン1水和物2.0mlと水14mlの混合溶液を滴下した。30分攪拌後、溶媒を半分程留去し、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-4-ニトロソピラゾール-5-カルボン酸メチル9.71gを得た。融点210~214℃(分解)

【0152】実施例109

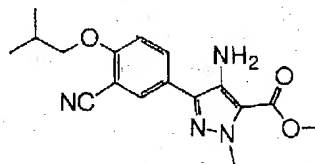
【化133】



3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-4-ニトロソピラゾール-5-カルボン酸メチル9.7gをジメチルホルムアミド100mlに溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム1.3gを加えた。30分間攪拌後、ヨウ化メチル2.0mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を塩化メチレンを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製し、3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチル-4-ニトロソピラゾール-5-カルボン酸メチル7.1gを得た。融点153~154℃

【0153】実施例110

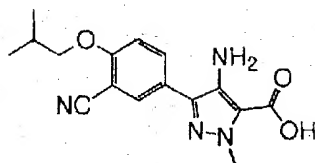
【化134】



3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチル-4-ニトロソピラゾール-5-カルボン酸メチル7.0gを酢酸エチル350mlに溶解し、水350mlを加えた。この溶液にヒドロサルファイトナトリウム42.7gを少しずつ加えた。終夜攪拌後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をクロロホルムを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、4-アミノ-3-(3-シアノ-4-イソプロトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル2.2gを得た。融点117~118℃

【0154】実施例111

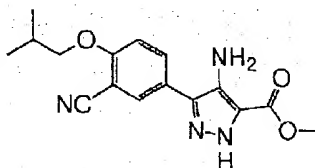
【化135】



4-アミノ-3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル 0.6 g をエタノール 10 ml に溶解し、これに 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.77 ml を加え、75℃で 3 時間加熱した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、4-アミノ-3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸 0.27 g を得た。融点 181~184℃

【0155】実施例 112

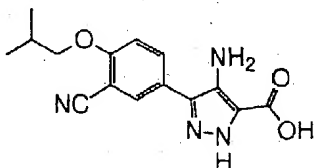
【化 136】



3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-4-ニトロソピラゾール-5-カルボン酸メチル 3.0 g を酢酸エチル 300 ml に溶解し、水 300 ml を加えた。この溶液にヒドロサルファイトナトリウム 4.0 g を少しずつ加えた。2 時間攪拌後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合溶媒により再結晶し、4-アミノ-3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸メチル 0.65 g を得た。融点 152~155℃

【0156】実施例 113

【化 137】

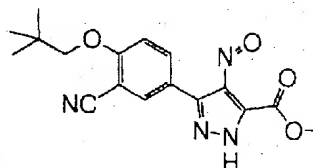


4-アミノ-3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸メチル 0.65 g をエタノール 6.5 ml に溶解し、これに 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.1 ml を加え、75℃で 5 時間加熱した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとジイソプロ

ピルエーテルの混合溶媒により再結晶し、4-アミノ-3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)ピラゾール-5-カルボン酸 0.25 g を得た。融点 197~200℃

【0157】実施例 114

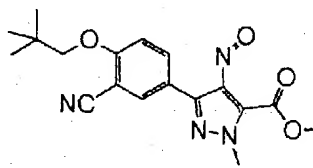
【化 138】



3-シアノ-4-ネオペンチルオキシベンゾイルビルビン酸メチル 9.85 g をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解し、亜硝酸ガスを 2 時間吹き込んだ。溶媒を留去し、水を加え、エーテルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-2,4-ジオキソ-3-オキシイミノブタン酸メチルを得た。この化合物をエタノール 270 ml に溶解し、1 規定塩酸 64 ml を加え、5℃に冷却下、ヒドラジン 1 水和物 1.5 ml と水 11 ml の混合溶液を滴下した。2 時間攪拌後、溶媒を半分程留去し、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-4-ニトロソピラゾール-5-カルボン酸メチル 6.1 g を得た。融点 192~195℃

【0158】実施例 115

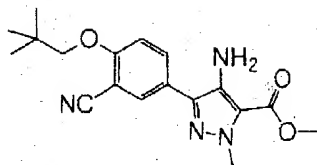
【化 139】



3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-4-ニトロソピラゾール-5-カルボン酸メチル 6.1 g をジメチルホルムアミド 60 ml に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム 0.78 g を加えた。30 分間攪拌後、ヨウ化メチル 1.2 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を塩化メチレンを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製し、3-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチル-4-ニトロソピラゾール-5-カルボン酸メチル 3.75 g を得た。融点 150~151℃

【0159】実施例 116

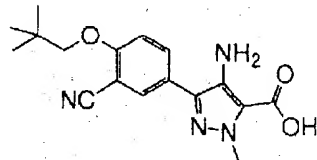
【化 140】



3-(3-シアノー-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチル-4-アミノ-5-カルボン酸メチル 3.75 g を酢酸エチル 100 ml に溶解し、水 100 ml を加えた。この溶液にヒドロサルファイトナトリウム 3.2 g を少しずつ加えた。終夜攪拌後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をクロロホルムを溶出液とするシリカゲルクロマトで精製し、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒により再結晶し、4-アミノ-3-(3-シアノー-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル 0.54 g を得た。融点 141~142°C

【0160】実施例 117

【化 141】



4-アミノ-3-(3-シアノー-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸メチル 0.54 g をエタノール 5 ml に溶解し、これに 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.2 ml を加え、75°C で 1 時間加熱した。反応液を水中に注ぎ、塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶し、4-アミノ-3-(3-シアノー-4-ネオペンチルオキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸 0.28 g を得た。融点 190~193°C

【0161】製剤処方例 1

本発明化合物 50 mg を乳糖 98 mg とトウモロコシデンプン 45 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3 mg と練合機中で十分に練合する。練合物を 200 メッシュの篩に通し、50°C で乾燥し、さらに 24 メッシュの篩に通す。タルク 3 mg およびステアリン酸マグネシウム 1 mg と混合し、直径 9 mm の杵を用いて重量 200 mg の錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

【0162】実験例

一般式 (1) の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

【0163】実施例 1: キサンチンオキシダーゼに対す

る阻害活性

1.0 mM トリス緩衝液 (pH 8.1) 0.95 ml に、試料溶液 0.15 ml および酵素溶液 0.10 ml を加え、さらに基質溶液 0.3 ml を加えて酵素反応液とした。酵素反応液は 37°C でインキュベーションした。インキュベーション開始 30 分後、酵素反応液に 2.0% トリクロロ酢酸水溶液 1.5 ml を加えて反応を停止させた。この溶液を石英セルに移して分光光度計 (日本分光社製) で 290 nm の吸光度を測定した。得られた測定値を用いて次式により、キサンチンオキシダーゼ阻害率を算出し、その値からキサンチンオキシダーゼ阻害活性の IC_{50} 値を求めた。

阻害率 (%) = (1 - 試料を添加した場合の吸光度 / 試料無添加の場合の吸光度) × 100

その結果、アロプリノールの IC_{50} 値は 300 nM であったのに対し、本発明化合物の IC_{50} 値は 30 nM 以下の強い阻害活性を示した。

【0164】実験例 2: マウス血清尿酸値の低下作用

0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 水溶液に懸濁した試料を投与量 0.3 mg/kg となるように、4 から 6 週齢の雄性 ICR マウス (1 群 4 匹) の胃内に経口ゾンデを用いて強制的に投与した。試料投与 2 および 6 時間後にマウスをハロタン麻酔し、両側頸動脈より採血後、放血致死させた。血液を室温で 20~30 分間放置後、2000 × g で 15 分間遠沈し、血清を採取した。尿酸値は尿酸測定用キット (和光純薬社製) を用い、リンタングステン酸法で測定した。得られた測定値を用いて次式により、試料投与 2 時間後および 6 時間後における尿酸値低下率を算出した。

尿酸値低下率 (%) = (1 - 試料投与群の平均尿酸値 / HPMC 投与群の平均尿酸値) × 100

その結果、アロプリノール投与から 2 時間後および 6 時間後における尿酸値低下率はそれぞれ 33% と 14% であった。一方、本発明化合物は投与 2 時間後で 40% 以上、6 時間後で 20% 以上の強い尿酸低下率を示した。

【0165】実験例 3: オキソソ酸処置ラット血清尿酸値の低下作用

試料の投与 1 時間前、投与 3 および 9 時間後にウリカーゼ阻害薬であるオキソソ酸を 250 mg/kg となるように 6~8 週齢の雄性 SD ラット背部皮下に注射し、血中尿酸値を高めておいた。0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 水溶液に懸濁した試料を投与量 1 mg/kg となるように、ラット (1 群 4 匹) の胃内に経口ゾンデを用いて強制的に投与した。試料投与前、0、2、4、6 および 12 時間後にラット眼窩静脈より採血した。血液を室温で 20~30 分間放置後、2000 × g で 15 分間遠沈し、血清を採取した。尿酸値は尿酸測定用キット (和光純薬社製) を用い、リンタングステン酸法で測定した。得られた測定値を用いて次式により、試料投与後 2、4、6 および 12 時間におけ

る尿酸値低下率を算出した。

尿酸値低下率(%) = (1 - 試料投与群の平均尿酸値 / HPMC投与群の平均尿酸値) × 100

その結果、本発明化合物は、12時間後においても明らかな尿酸値低下作用を示した。

【0166】実験例4：新世界ザル（マーモセット）血清尿酸値の低下作用

0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）水溶液に懸濁した試料を投与量10mg/kgとなるように、成熟雌雄性マーモセットの胃内に経口ゾンデを用いて強制的に投与する。試料投与6および24時間後に尾静脈より採血する。血液を室温で20～30分間放置後、2000×gで15分間遠沈し、血清を採取する。尿酸値は尿酸測定用キット（和光純薬社製）を用い、リンタングステン酸法で測定する。得られた測定値を用いて次式により、試料投与6時間後および24時間後における尿酸値低下率を算出する。

尿酸値低下率(%) = (1 - 試料投与群の平均尿酸値 / HPMC投与群の平均尿酸値) × 100

【0167】実験例5：キサンチンオキシダーゼに起因するスーパーオキシドラジカル産生に対する阻害効果

10μMのルシゲニン、10μMのキサンチンおよび0-10μMの試料を含む50mMのトリス塩酸緩衝液（pH7.5）に20mU/mlになるようにミルク由来キサンチンオキシダーゼを添加し、化学発光を測定する。試料のスーパーオキシドラジカル産生抑制効果は、次式にて算出することにより判定する。

抑制率(%) = (1 - 試料添加による化学発光強度の10分間の積算値 / 試料無添加の場合の化学発光強度の10分間の積算値) × 100

【0168】実験例6：虚血再灌流障害に対する阻害効果

雄性SDラット（7-8週齢、4-5匹）を用いる。試料は腎臓虚血60分前に10、30および100mg/kgとなるように経口投与する。対照群および偽手術群には溶媒である0.5%ヒドロキシメチルセルロース水溶液を2ml/kgとなるように経口投与する。ラットをバントバルビタール麻酔下で開腹し、両側腎動脈血流をクレンメで完全に途絶させて腎虚血状態とする。虚血60分後にクレンメを外して血流を再開通させ、開腹部を縫合し、自由摂食・摂水させる。腎血流の再開通24時間後にエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血し、血清を分離する。腎機能障害の指標として血中尿素窒素（BUN）および血清クレアチニン（CRE）を自動分析装置（日立製作所）を用いて測定する。腎臓の虚血再灌流障害に対する試料の阻害効果は、次式にて算出することにより判定する。

BUNおよびCRE増加抑制率(%) = (1 - 試料投与群における平均値 / 対照群における平均値) × 100

【0169】実験例7：ロイコトリエン-B4（LTB4）産生に対する阻害効果

RBL-1細胞（1×10⁶個/ml、大日本製薬）を、10%ウシ胎仔血清含有ダルベッコ改変イーグル培地中で培養し、ジメチルホルムアミドに溶解した試料を最終濃度0-10μMとなるように添加する。それらを37℃で5分間インキュベートした後、氷中にて10分間放置する。次に、Ca-イオノフォアであるA23187を最終濃度25nMとなるように添加し、37℃で15分間インキュベートした後、再び氷中にて10分間放置する。その後、細胞上清を3000rpmで10分間遠心分離後、上清中に遊離したLTB4を酵素免疫測定法を用いて定量する。虚血再灌流障害の病態に関与する因子の1つとされているLTB4産生に対する試料の産生抑制作用は、次式にて算出することにより判定する。

産生抑制率(%) = (1 - 試料添加によるLTB4産生量 / 試料無添加の場合のLTB4産生量) × 100

【0170】

【発明の効果】本発明の3-フェニルピラゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩はキサンチンオキシダーゼに対して選択的に強い阻害作用を有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤であり、しかもin vivo試験において強力かつ持続的な血中尿酸値低下作用を有することから、高尿酸血症およびこの結果起こる痛風に対して効果を示す有用な薬物である。また、ヒポキサンチン類似である従来の高尿酸血症および痛風治療薬を投与した場合に見られる、皮疹、じん麻疹などの過敏症状、腎および肝障害といった副作用が軽減された安全性の高い高尿酸血症および痛風治療薬として期待される。本発明化合物は高尿酸血症および痛風などの疾患に対し、1日1回投与が可能な持続性を有する治療薬として用いることが期待される。また、本発明化合物は臓器または組織における活性酸素の発生に起因する各種障害に伴う疾患の治療または防御に適用される。たとえば、活性酸素の発生に起因する各種臓器の虚血再灌流障害に伴う疾患にも適用される。具体的には心筋梗塞、脳梗塞、肺血栓症、その他腎、肝等の虚血性臓器疾患、または一時的に虚血状態に陥る可能性の高い経皮経管的冠動脈形成術、血管バイパス術、あるいは臓器移植等の手術、処置に伴う予後の悪化が例示される。さらに、本発明化合物はすみやかに血中に移行する反面、代謝を受けにくく、高いバイオアベイラビリティを示す。また、本発明化合物は光および熱に対して安定であるなど、物性的にも優れた特徴を有している。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

FI

C 0 7 D 231/38

C 0 7 D 231/38

B

403/04

2 3 1

403/04

2 3 1

413/04

2 3 1

413/04

2 3 1

// C 0 7 M 7:00

(72)発明者 井上 浩義

(72)発明者 中 洋一

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社創薬第二研究所内

富製薬株式会社創薬第二研究所内